

## **JP02152966**

Publication Title:

JP02152966

Abstract:

Abstract not available for JP02152966 Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

-----  
Courtesy of <http://v3.espacenet.com>

## ⑫ 公開特許公報(A) 平2-152966

⑤ Int. Cl.<sup>5</sup>C 07 D 215/56  
A 61 K 31/4731/495  
31/535C 07 D 401/12  
405/12

識別記号

ACD  
AED  
ABE  
ABF

庁内整理番号

8413-4C

⑬ 公開 平成2年(1990)6月12日

6742-4C

6742-4C

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

⑭ 発明の名称 4-ヒドロキシカルボスチリル誘導体

⑯ 特 願 昭63-308465

⑰ 出 願 昭63(1988)12月5日

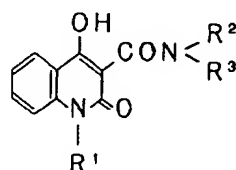
⑱ 発 明 者 吉 崎 司 郎 兵庫県西宮市松下町7番15-202号  
 ⑱ 発 明 者 高 井 正 明 徳島県板野郡松茂町広島字南川向62-14  
 ⑱ 発 明 者 阿 部 ミ ド リ 徳島県阿波郡市場町大字大野島字江ノ島37番地の2  
 ⑱ 発 明 者 藤 澤 信 孝 徳島県板野郡松茂町中喜来字中瀬西ノ越16-7  
 ⑲ 出 願 人 大塚製薬株式会社 東京都千代田区神田司町2丁目9番地  
 ⑳ 代 理 人 弁理士 三 枝 英 二 外2名

## 明 細 書

発明の名称 4-ヒドロキシカルボスチリル誘導体

特許請求の範囲

① 一般式



(式中R<sup>1</sup>は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。

R<sup>2</sup>は水素原子又は低級アルキル基を示す。

R<sup>3</sup>は置換基として低級アルコキシ基もしくは複素環基を有することのあるアルキル基、フェニル環上に低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基もしくはスルファモイル基を有することのあるフェニル低級アルキ

ル基又はナフチル低級アルキル基を示す。またR<sup>2</sup>及びR<sup>3</sup>は両者の結合する窒素原子と共に複素環基を形成してもよい。)

で表わされる4-ヒドロキシカルボスチリル誘導体。

発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は4-ヒドロキシカルボスチリル誘導体に関する。

## 従 来 の 技 術

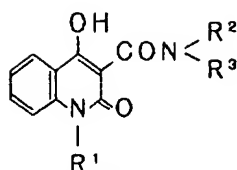
本発明誘導体は文献未記載の新規化合物である。

## 発明が解決しようとする課題

本発明は後記するように医薬品として有用な化合物を提供することを目的とする。

## 課題を解決するための手段

上記目的は、下記一般式(I)で表わされる4-ヒドロキシカルボスチリル誘導体により達成される。



(I)

(式中R¹は水素原子、低級アルキル基、フェニル基又はフェニル低級アルキル基を示す。R²は水素原子又は低級アルキル基を示す。R³は置換基として低級アルコキシ基もしくは複素環基を有することのあるアルキル基、フェニル環上に低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基もしくはスルファモイル基を有することのあるフェニル低級アルキル基又はナフチル低級アルキル基を示す。またR²及びR³は両者の結合する窒素原子と共に複素環基を形成してもよい。)

上記一般式(I)において低級アルキル基としては、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ベ

ンチル、ヘキシル基等の炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基を例示できる。

フェニル低級アルキル基としては、例えばベンジル、2-フェニルエチル、3-フェニルプロピル、4-フェニルブチル、5-フェニルペンチル、6-フェニルヘキシル、2-フェニルプロピル、3-ベンジルペンチル、1-メチル-2-フェニルブチル基等のフェニル基を置換基として有する炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基を例示できる。

置換基として低級アルコキシ基もしくは複素環基を有することのあるアルキル基としては、上記例示の低級アルキル基を含む無置換アルキル基の他、例えばメトキシメチル、2-エトキシエチル、3-プロポキシプロピル、4-ブトキシブチル、5-ペンチルオキシペンチル、6-ヘキシルオキシヘキシル、2-イソプロポキシエチル、2-エチル-1-メトキシブチル、(1-ピロリジニル)

メチル、(2-ピロリジニル)ブチル、(3-ピロリジニル)ヘキシル、ピペリジノエチル、(2-ピペリジル)プロピル、モルホリノペンチル、(3-テトラヒドロフリル)エチル、フルフリル、(3-フリル)ヘキシル、(2-ピラニル)エチル、(1-ピロリル)メチル、(2-ピリジル)メチル、(3-ピリジル)エチル、(4-ピリジル)ヘキシル基等の炭素数1~6のアルコキシ基もしくは窒素原子、酸素原子をヘテロ原子とする5~6員の飽和もしくは不飽和複素環基又はインドリル基を有する炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基を例示できる。

フェニル環上に低級アルキル基、ハロゲン原子、低級アルコキシ基もしくはスルファモイル基を有することのあるフェニル低級アルキル基としては、上記例示の無置換フェニル低級アルキル基の他、例えば2-メチルベンジル、4-イソプロピルベンジル、4-(3-ヘキシルフェニル)ヘキシル、

2, 3, 4-トリメチルベンジル、2-フルオロベンジル、3-クロロベンジル、4-プロモベンジル、6-(2-ヨードフェニル)ヘキシル、2, 4-ジクロロベンジル、2, 4, 6-トリクロロベンジル、2-メトキシベンジル、4-(3-イソプロポキシフェニル)ブチル、6-(4-ヘキシルオキシフェニル)ヘキシル、2-(3, 4-ジメトキシフェニル)エチル、3-(2, 3, 4-トリメトキシフェニル)プロピル基等の炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基、ハロゲン原子、炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルコキシ基及びスルファモイル基からなる置換基の1~3個を有するフェニル基が結合した炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基を例示できる。

ナフチル低級アルキル基としては、例えば1-ナフチルメチル、1-(1-ナフチル)エチル、3-(2-ナフチル)プロピル、2-メチル-3

-(1-ナフチル)ブチル、5-(1-ナフチル)ペンチル、6-(1-ナフチル)ヘキシル基等のナフチル基を有する炭素数1~6の直鎖もしくは分枝鎖状アルキル基を例示できる。

また、 $R^2$  及び  $R^3$  が両者の結合する窒素原子と共に形成し得る複素環基としては、例えばピロリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ基等の上記  $R^2$  及び  $R^3$  が結合する窒素原子以外に更に窒素原子、酸素原子をヘテロ原子として有することのある5~6員の飽和複素環基を例示できる。

上記一般式(I)で表わされる本発明誘導体は、新規化合物であり、生体内の重要な代謝経路であるアラキドン酸カスケードによって産生されるロイコトリエン  $C_4$  (LTC<sub>4</sub>)、ロイコトリエン  $D_4$  (LTD<sub>4</sub>) 等に対する拮抗作用を有し、またアラキドン酸5-リポキシゲナーゼの活性を阻害してロイコトリエン類の産生を抑制する作用を

水素原子、低級アルキル基、アラルキル基又は芳香族基を示す。)

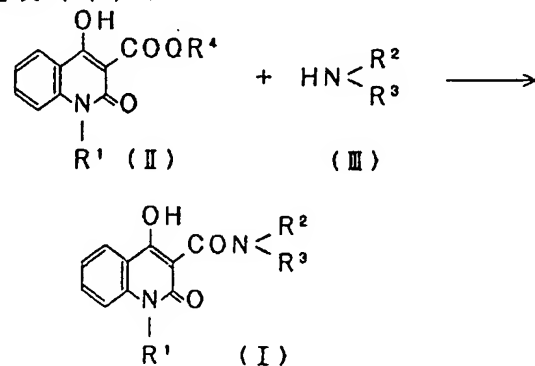
上記脱アルコール縮合反応は無溶媒下又は適当な有機溶媒中で、室温~溶媒の沸点温度の範囲で容易に進行し、かくして収率よく本発明誘導体を収得できる。上記において有機溶媒としては、例えばベンゼン、トルエン、キシレン等の芳香族炭化水素類、ジメチルホルムアミド等の非プロトン性極性溶媒、エタノール、イソプロパノール、ブタノール等のアルコール類等を有利に使用できる。また、上記反応における各出発原料の使用割合は特に限定されるものではないが、通常化合物(II)に対して化合物(III)を少なくとも等モル量、好ましくは1.5~5倍モル量程度、より好ましくは2~3倍モル量程度とするのが適当であり、反応は通常約1~5時間程度で完結する。

本発明誘導体はフェノール性水酸基を有しているので、これに適当な塩基性物質、例えば水酸化

ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を常法に従い反応させて薬理的に許容される塩とすることができ、かかる塩も遊離形態の本発明誘導体と同様の薬理活性を有しており、本発明に包含される。

上記一般式(I)で表わされる本発明誘導体は、例えば下記反応式(1)で示されるようにカルボスチリル-3-カルボン酸エステル類とアミン類との脱アルコール縮合反応により製造できる。

反応式(1):

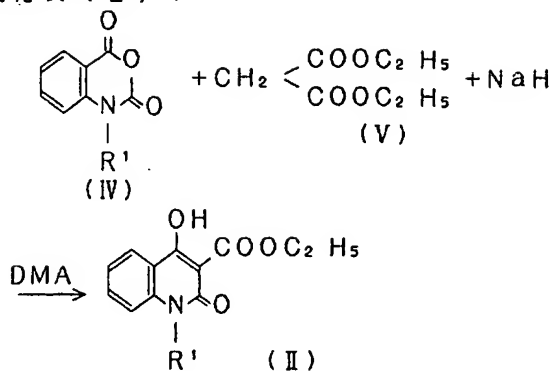


(式中  $R^1$ 、 $R^2$  及び  $R^3$  は前記に同じ。 $R^4$  は

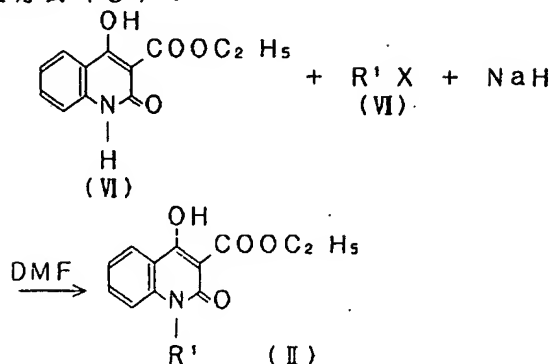
ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム等を常法に従い反応させて薬理的に許容される塩とすることができ、かかる塩も遊離形態の本発明誘導体と同様の薬理活性を有しており、本発明に包含される。

尚、上記脱アルコール縮合反応において出発原料として用いられるカルボスチリル-3-カルボン酸エステル類(II)は、通常知られている各種の方法、例えば下記反応式(2)及び(3)に示す如き方法により合成できる。

反応式 (2) :



反応式 (3) :



本発明化合物は、通常一般的な医薬製剤の形態で用いられる。該製剤は通常使用される充填剤、増量剤、結合剤、付湿剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤等の希釈剤或いは賦形剤を用いて調整される。この医薬製剤としては各種の形態が治療目的に応じて選択でき、その代表的なものとして錠剤、丸剤、散剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤、カプセル剤、坐剤、注射剤（液剤、懸濁剤等）、軟膏剤等が挙げられる。錠剤の形態に成形するに際しては、担体として例えば乳糖、白糖、塩化ナトリウム、ブドウ糖、尿素、澱粉、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、ケイ酸等の賦形剤、水、エタノール、プロパノール、単シロップ、ブドウ糖液、澱粉液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、セラック、メチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等の結合剤、乾燥澱粉、アルギン酸ナトリウム、寒天末、ラミナラン末、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシ

即ち、上記原料化合物 (II) は、例えば上記反応式 (2) で示されるように、イサト酸無水物 (IV) と活性メチレン化合物であるジエチルマロネート (V) との脱アルコール縮合反応により得られる (G.H.Coppola et al., J.Heterocyclic Chem., 16, 1605 (1979) 参照)。

また上記反応式 (3) に示されるように、カルボスチリルの1位に置換基を有さない4-ヒドロキシカルボスチリル-3-カルボン酸エステル類 (VI) とアルキルハライド類 (VII) との脱塩酸縮合反応によっても、原料化合物 (II) を取得できる。

上記各反応により得られる本発明誘導体は、反応終了後、反応系内より、通常の方法により分離精製できる。該分離精製手段としては、例えば沈澱法、抽出法、再結晶法、カラムクロマトグラフィー、プレパラティブ薄層クロマトグラフィー等を例示できる。

ウム、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、澱粉、乳糖等の崩壊剤、白糖、ステアリン、カカオバター、水素添加油等の崩壊抑制剤、第4級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等の吸収促進剤、グリセリン、澱粉等の保湿剤、澱粉、乳糖、カオリン、ベントナイト、コロイド状ケイ酸等の吸着剤、精製タルク、ステアリン酸塩、ホウ酸末、ポリエチレングリコール等の滑沢剤等を使用できる。更に錠剤は必要に応じて通常の剤皮を施した錠剤、例えば糖衣錠、ゼラチン被包錠、腸溶被錠、フィルムコーティング錠又は二重錠、多層錠とし得る。丸剤の形態に成形するに際しては、担体として例えばブドウ糖、乳糖、澱粉、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等の賦形剤、アラビアゴム末、トラガント末、ゼラチン、エタノール等の結合剤、ラミナラン、寒天等の崩壊剤等を使用できる。坐剤の形態に成

形するに際しては、担体として例えばポリエチレングリコール、カカオ脂、高級アルコール、高級アルコールのエステル類、ゼラチン、半合成グリセライド等を使用できる。カプセル剤は常法に従い通常本発明化合物を上記例示の各種担体と混合して、硬質ゼラチンカプセル、軟質カプセル等に充填して調整される。注射剤としての液剤、乳剤、懸濁剤等は殺菌され、好ましくは血液と等張とされる。之等の形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば水、エチルアルコール、マクロゴール、プロピレングリコール、エトキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシ化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル類等を使用できる。尚この場合等張性の溶液を調整するに充分な量の食塩、ブドウ糖、グリセリン等を医薬製剤中に含有させてもよく、また通常の溶解補助剤、緩衝剤、無痛化剤等を添加してもよい。更に医薬製剤中には必要に応じて

着色剤、保存剤、香料、風味剤、甘味剤等や他の医薬品をも含有させ得る。ペースト、クリーム及びゲルの形態に成形するに際しては、希釈剤として例えば白色ワセリン、パラフィン、グリセリン、セルロース誘導体、ポリエチレングリコール、シリコン、ベントナイト等を使用できる。

上記医薬製剤中に含有させる本発明化合物の量は、特に限定されず広範囲から適宜選択されるが、通常製剤中に1~70重量%とするのがよい。

上記医薬製剤の投与方法は特に制限がなく、各種製剤形態、患者の年齢、性別その他の条件、疾患の程度等に応じて決定される。例えば錠剤、丸剤、液剤、懸濁剤、乳剤、顆粒剤及びカプセル剤は経口投与される。注射剤は単独で又はブドウ糖、アミノ酸等の通常の補液と混合して静脈内投与され、必要に応じて単独で筋肉内、皮内、皮下もしくは腹腔内投与される。坐剤は直腸内投与される。

上記医薬製剤の投与量は、用法、患者の年齢、

性別その他の条件、疾患の程度等により適宜選択されるが、通常有効成分である本発明化合物の量が1日当たり体重1kg当たり約0.5~20mg程度とするのがよく、該製剤は1日に1~4回に分けて投与することができる。

#### 実 施 例

以下、本発明を更に詳しく説明するため実施例を挙げる。

##### 実施例 1

4-ヒドロキシ-1-メチルカルボスチリル-3-カルボン酸エチルエステル2.5g、o-クロロベンジルアミン1.5ml及びキシレン50mlを3時間加熱還流し、濃縮乾固する。析出物を酢酸エチルより再結晶して、N-o-クロロベンジル 4-ヒドロキシ-1-メチルカルボスチリル-3-カルボクソアミド2.8gを得る。

融 点：180~182℃

##### 実施例 2

1-ベンジル-4-ヒドロキシカルボスチリル-3-カルボン酸エチルエステル1.65g、2-ビリジルメチルアミン0.7ml及びキシレン50mlを、3時間加熱還流する。反応液を濃縮乾固し、析出物を酢酸エチル-n-ヘキサンより再結晶して、N-2-ビリジルメチル 1-ベンジル-4-ヒドロキシカルボスチリル-3-カルボクソアミド1.8gを得る。


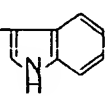

融 点：197~199℃

##### 実施例 3~36

実施例1及び2と同様にして、適当な原料を用いて下記第1表に示す本発明誘導体の各々を得た。

第1表には之等各化合物の融点と共に、前記実施例1及び2で得られた化合物をも併記する。



例 No.	R <sup>1</sup>	$-N \begin{smallmatrix} R^2 \\ \diagup \\ R^3 \end{smallmatrix}$	融点 (℃)
34	CH <sub>3</sub>	$-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \end{smallmatrix} -CH_2-CH_2-$ 	131~ 132
35	CH <sub>3</sub>	$-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \end{smallmatrix} -CH_2-CH_2-$ 	221~ 223
36	CH <sub>3</sub>	$-N \begin{smallmatrix} H \\ \diagup \end{smallmatrix} -CH_2-$ 	160~ 162

次に、本発明化合物につき行なわれたロイコトリエン拮抗作用試験及びその結果を挙げる。

体重250～550gのモルモットを、頰部を一撃して気絶させ、放血致死させる。回腸をタイロード液中に摘出し、2～3cmの回腸切片を取り、37℃のタイロード液を満たした20mlのマグナス管に吊す。腸管の運動をアイソトニックトランデューサー（日本光電社製、TD-112S）を用いて、0.5gの負荷のもとに記録する。約1時間をかけてヒスタミン $10^{-7}$ ～ $10^{-6}$ Mに対す

る反応を一定とした後、15分間隔でロイコトリエンD<sub>4</sub>の2ng/mlに対する収縮を繰返して測定する。

試験化合物で10分間前処理した時のロイコトリエンD<sub>4</sub>による収縮を、上記前処理を行なわなかった時の収縮と比較して、抑制%を算出する。

試験化合物の添加濃度を段階的に増加させて、同様の試験を繰返し、得られる値より用量-反応曲線を作成し、該曲線より試験化合物のID<sub>50</sub>値を求める。

下記各化合物を試験化合物として用いて行なった上記試験の結果を下記第2表に示す。

（試験化合物）

- 1…N-オ-クロロベンジル 4-ヒドロキシ  
1-メチルカルボスチリル-3-カルボク  
スアミド
- 2…N-ベンジル 1-ベンジル-4-ヒドロキ  
シカルボスチリル-3-カルボクスアミド

3…N-2-(2-ピリジル)エチル 4-ヒド  
ロキシ-1-メチルカルボスチリル-3-カ  
ルボクスアミド


4…N-2-ピペリジノエチル 4-ヒドロキシ  
-1-メチルカルボスチリル-3-カルボク  
クスアミド

第 2 表

試験化合物No.	ロイコトリエン拮抗活性 (ID <sub>50</sub> 値)
1	$3.5 \times 10^{-6}$ M
2	$4.5 \times 10^{-5}$ M
3	$3.0 \times 10^{-5}$ M
4	$2.1 \times 10^{-5}$ M

上記第2表より、本発明化合物は優れたロイコトリエン拮抗活性を有していることが判る。

（以 上）

代理人 弁理士 三 枝 英 二 





## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: 02152966 A

(43) Date of publication of application: 12.06.1990

(51) Int. Cl. C07D215/56

A61K 31/47, A61K 31/47, A61K 31/495, A61K 31/535, C07D401/12, C07D405/12

(21) Application number: 63308465

(22) Date of filing: 05.12.1988

(71) Applicant: OTSUKA PHARMACEUT CO LTD

(72) Inventor: YOSHIZAKI SHIRO

TAKAI MASAOKI

ABE MIDORI

FUJISAWA NOBUTAKA

## (54) 4-HYDROXYCARBOSTYRIL DERIVATIVE

## (57) Abstract:

NEW MATERIAL: A 4-hydroxycarbostyryl derivative expressed by formula I ( $R^1$  is H, lower alkyl, phenyl or phenyl-lower alkyl;  $R^2$  is H or lower alkyl;  $R^3$  is alkyl optionally having lower alkoxy or heterocyclic ring as a substituent group or phenyl-lower alkyl or naphthyl-lower alkyl optionally having alkyl, halogen, alkoxy or sulfamoyl on the phenyl ring;  $R^2$  and  $R^3$ , together with the adjacent N, may form heterocyclic ring).

EXAMPLE: N-o-Chlorobenzyl 4-hydroxy-1-methylcarbostyryl-3-carboxamide.

USE: A treating and preventive agent for diseases, such as inflammation, allergy or asthma.

PREPARATION: Carbostyryl-3-carboxylic acid esters expressed by formula II and amines expressed by formula III are subjected to dealcoholizing condensation reaction to afford the compound expressed by formula I.

COPYRIGHT: (C)1990,JPO&amp;Japio

